

Neue Therapiestrategien gegen antibiotikaresistente Bakterienstämme

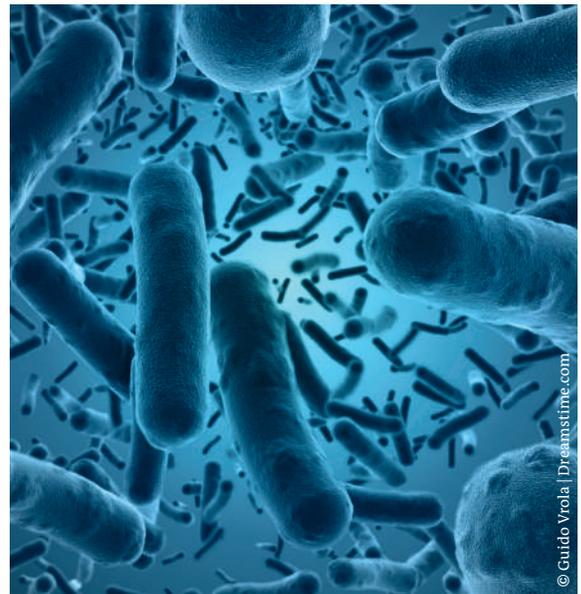
Die Behandlung komplexer Infektionen in der Intensivmedizin

Philippe Eggimann, Jean-Luc Paganì, Laurent Seravalli, Jean-Pierre Revelly, Yok-Ai Que

Service de Médecine Intensive Adulte, CHUV, 1011 Lausanne

Quintessenz

- Das globale Auftreten antibiotikaresistenter Bakterienstämme bedroht den medizinischen Fortschritt, und angesichts fehlender Perspektiven auf demnächst verfügbare neue Moleküle werden wir jäh in eine post-antibiotische Ära versetzt.
- Seit etwa zehn Jahren beschränken sich diese multiresistenten Stämme, die häufig Ursache komplexer Infektionen sind, nicht mehr nur auf das Spital, sondern breiten sich ebenso in der gesamten Bevölkerung aus.
- Angesichts dieser schwer zu beseitigenden Bakterien setzen wir auf folgende Strategien:
 - Optimierung des Einsatzes bestehender Wirkstoffe durch Modifizierung der Verordnungsmodalitäten (verlängerte Infusion, kontinuierliche Verabreichung) oder der Verabreichungsart (Aerosole);
 - systematische Praxis der Dosisanpassung in Abhängigkeit von den in Echtzeit ermittelten Serumkonzentrationen;
 - gegen die Krankheitserreger gerichtete passive Immuntherapie (Serumtherapie);
 - Phagentherapie.



Einleitung

Die Ausbreitung multiresistenter Keime stellt mit Blick auf die öffentliche Gesundheit eine echte Herausforderung dar, denn bakterielle Infektionen, die früher leicht behandelbar waren, werden sich so in kurzer Zeit als unheilbar erweisen. Lange Zeit nur in Spitälern zu finden, breiten sich diese multiresistenten Stämme nun auch in der gesamten Bevölkerung aus. Die Problemstellung hat in den intensivmedizinischen Abteilungen bereits Einzug gehalten, in denen multimorbide Patienten mit Mehrfachorganversagen versorgt werden, was immer komplexere therapeutische und chirurgische Verfahren auf den Plan ruft; in der Mehrzahl handelt es sich um Patienten mit funktioneller oder therapeutischer Immunsuppression. Mehr als die Hälfte der in diesen Einrichtungen aufgenommenen Patienten weist eine oder mehrere Infektionen auf. Zwei Drittel der Schockzustände (1710/2777), die am CHUV zwischen 2008 und 2013 durch den Service de Médecine Intensive Adulte (SMIA) (Abteilung für Erwachsenen-Intensiv-

medizin) behandelt wurden, waren septischen Ursprungs. Die Zahlen sind vergleichbar mit denen der EPIC-II-Prävalenzstudie, welche im Mai 2007 in 1265 intensivmedizinischen Einrichtungen in 75 Ländern durchgeführt wurde [1]. Wenn man berücksichtigt, dass die Mortalität des septischen Schocks sich in der Literatur zwischen 20 und 40% bewegt [2, 3] und der Prozentsatz bei Vorliegen resistenter Keime noch höher ist, kann man den exorbitanten Bedarf an Personal und Finanzmitteln dieses intensivmedizinischen Krankheitsbildes erahnen.

Zugleich hat die Anzahl neuer Antibiotika auf dem Markt seit Anfang der 1980er Jahre stark abgenommen [4]. Die wissenschaftlichen Gesellschaften in Europa und den USA haben die Problematik seit mehr als zehn Jahren klar benannt: Besondere Besorgnis besteht in Bezug auf Bakterien der Gruppe «ESKAPE» (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella species*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Enterobacter species*), gegen die die Anzahl noch aktiver und verfügbarer Arzneistoffe äusserst begrenzt ist (Colistin, Tigecyclin, Tobramycin). Diese



Philippe Eggimann

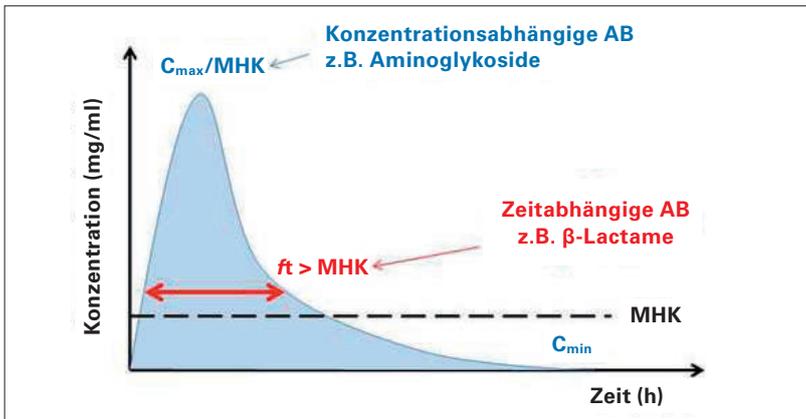


Abbildung 1: Pharmakokinetische/pharmakodynamische Parameter (PK/PD), die mit der In-vivo-Aktivität der Antibiotika korrelieren. Bei Antibiotika (AB) mit konzentrationsabhängiger bakterizider Aktivität ist der wichtigste PK/PD-Parameter das Verhältnis zwischen dem Spitzenspiegel (C_{max}) und der minimalen Hemm-Konzentration (MHK) des Keims; bei den AB mit zeitabhängiger bakterizider Aktivität ist dies die prozentuelle Zeit zwischen zwei aufeinanderfolgenden Verabreichungen, während deren sich die Konzentrationen der freien Fraktion (f_t) des AB über dem Wert der MHK befinden ($f_t > MHK$). C_{min} : AB-Konzentration vor der nächsten Dosis.

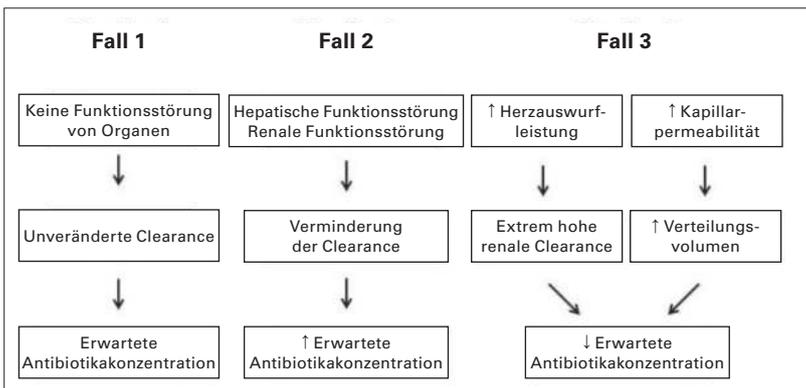


Abbildung 2: Pathophysiologische Veränderungen während der Sepsis und deren Auswirkungen auf die Pharmakokinetik der Antibiotika. Letzterer Fall kann Ursache für ein Therapieversagen sein. Adaptiert nach [7].

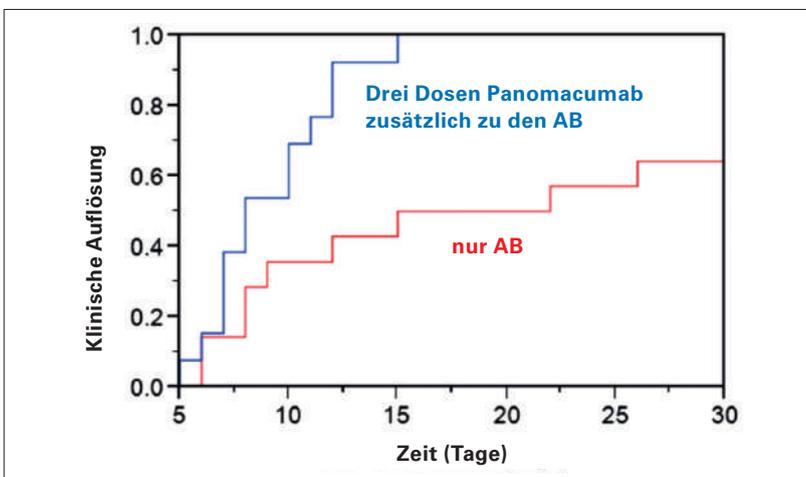


Abbildung 3: Vergleich der Geschwindigkeit der klinischen Auflösung einer nosokomialen Pneumonie durch *P. aeruginosa* O11 bezogen auf eine Patientengruppe mit drei Dosen eines gegen das LPS gerichteten monoklonalen Antikörpers und eine Patientengruppe, die keine Antikörper erhielt. Adaptiert nach [16].

Punkte bestätigen den Rückfall in ein prä-antibiotisches Zeitalter, und die Weltgesundheitsorganisation (WHO) mahnt ein entschlossenes Handeln der Wissenschaftsgemeinschaft an.

Aus der Reihe der diskutierten Ansätze [5] verfolgen wir gegenwärtig die in Tabelle 1 aufgeführten Strategien, die nachstehend näher ausgeführt werden. Die Anwendung dieser neuen Strategien ist vorerst ausserhalb intensivmedizinischer Einrichtungen nicht gerechtfertigt, und letztere dürfen die Grundlagen der konventionellen antiinfektiösen Therapie nicht in Frage stellen; hierzu zählen mikrobiologische Dokumentation, rasche Verabreichung von Antibiotika, wenn möglich Interventionskontrolle der Infektionsquelle sowie disziplinübergreifender Austausch mit dem Spezialisten für Infektionserkrankungen bei Fällen ausserhalb der Klinikroutine (infektiöse Endokarditis, febrile Neutropenie, Transplantation etc.).

Diese kostenintensiven Konzepte erfordern spezielles Fachwissen und Fachtechnologien und sollten Patienten mit sogenannten «komplexen» Infektionen vorbehalten sein, die als schwere Infektionen definiert werden und mit mindestens einem der folgenden Begleitumstände verknüpft sind:

- unmittelbar lebensbedrohlicher Zustand durch multiples Organversagen, das eine Versorgung erfordert;
- invalidisierende chronische Erkrankungen als Ursache für eine funktionelle Immunsuppression;
- Mikroorganismen, die multiresistent sind oder auf die Standardtherapie nicht ansprechen.

Verbesserung in der Anwendung bestehender antimikrobieller Substanzen

Verschiedene Studien haben unlängst darauf hingedeutet, dass man die Wirksamkeit einfach dadurch verbessern kann, dass man die Art der Verabreichung bestehender Wirkstoffe ändert [6–8].

A) Verlängerte Infusion bei β -Lactamen

Pharmakokinetische und -dynamische Daten belegen, dass der beste Prädiktor für die Wirksamkeit der durch β -Lactame induzierten bakteriziden Aktivität in der Dauer besteht, während der die Konzentration der freien Fraktion des Antibiotikums (f_t) über der minimalen Hemm-Konzentration (MHK) des Erregers verbleibt (Abb. 1). Mit der kontinuierlichen Infusion kann eine anhaltende bakterizide Wirkung über das Erzielen von Spiegeln erreicht werden, die während der gesamten Behandlungsdauer einem Vielfachen der MHK entsprechen.

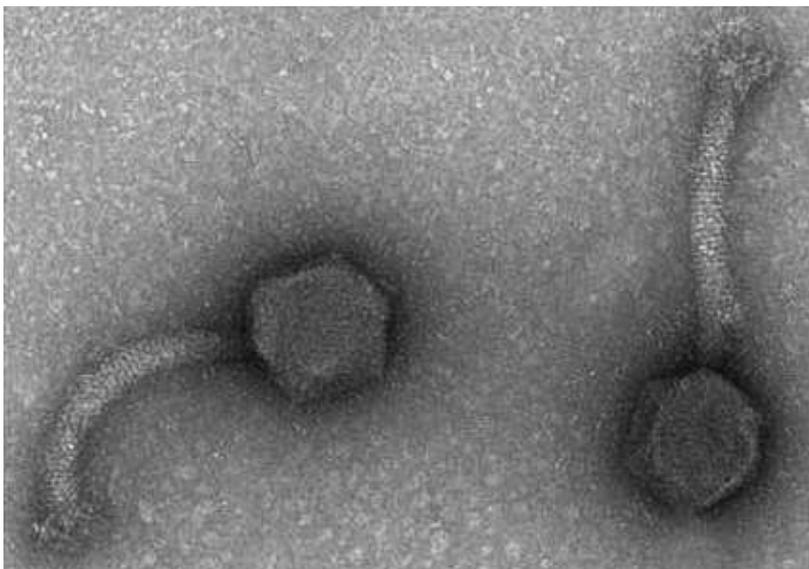


Abbildung 4: Elektronenmikroskopie zweier Bakteriophagen gegen *Staphylococcus aureus* (Frank Oechslin).

Diese Strategie wurde kürzlich in einem Kollektiv von Intensivpatienten in einer doppelblinden, randomisierten kontrollierten Prospektivstudie evaluiert, die eine kontinuierliche/verlängerte Infusion mit Piperacillin-Tazobactam, Meropenem oder Ticarcillin/Clavulanat mit einer intermittierenden konventionellen Infusion auf fünf Intensivstationen in Australien und Hongkong verglich [9]. Die Studie hat in einer Patientenpopulation unter intensivmedizinischer Behandlung zum ersten Mal gezeigt, dass mit verlängerten Infusionen von β -Lactamen das Therapieziel (Konzentration der freien Fraktion des Antibiotikums über der MHK) bei 81,8% der Patienten der Gruppe mit kontinuierlicher/verlängerter Infusion erreicht werden konnte, gegenüber nur 28,6% in der Patientengruppe mit zeitweilig unterbrochener herkömmlicher Infusion.

B) Anpassung der Dosis entsprechend einer regelmässigen Medikamentenüberwachung

Die Medikamentenspiegelbestimmung (Therapeutic Drug Monitoring, TDM) wird bei Medikamenten mit enger therapeutischer Breite (z.B. Vancomycin, Aminoglykoside) seit langem praktiziert. Dank der raschen Verbesserung der Analysetechniken in den letzten Jahren kann eine immer grössere Anzahl von Antibiotikakonzentrationen bestimmt werden. Diese Spiegelbestimmungen, die innerhalb von zwei bis vier Stunden durchführbar sind, werden heute in komplexen Fällen tagtäglich praktiziert. TDM ist besonders für die Intensivmedizin geeignet: Die Patienten weisen tägliche Schwankungen in den pharmakokinetischen Parametern wie Verteilungsvolumen, freie

Fraktion oder renale/hepatische Clearance auf [7]. In Abhängigkeit der möglichen Kombinationen von Alterationen sind drei Fälle denkbar (Abb. 2):

Fall 1: keine Änderung des Verteilungsvolumens, keine Funktionsstörung von Organen: Zu erwarten sind die gewohnten Plasmakonzentrationen der Antibiotika;

Fall 2: Verminderung oder fehlende Änderung des Verteilungsvolumens in Verbindung mit einer renalen und/oder hepatischen Dysfunktion: günstigstes Szenario, das zu hohen, jedoch potentiell toxischen Plasmakonzentrationen des Antibiotikums führt;

Fall 3: Wenn demgegenüber das Verteilungsvolumen erhöht ist (z.B. Schwerstbrandverletzte und Schockzustände) und wenn eine erhöhte renale Clearance besteht [10] (z.B. bei Brandverletzungen, Polytraumata), existiert ein Risiko unzureichender Antibiotikakonzentrationen. Diese Faktoren rechtfertigen den systematischen Einsatz des TDM, um die Dosierungen nach oben anzupassen.

Da Brandverletzte häufig eine extrem hohe renale Clearance in Verbindung mit einer starken Erhöhung des Verteilungsvolumens aufweisen, kann der konsequente Einsatz des TDM zu einer verbesserten Versorgung führen. Im Zentrum für Brandverletzte des CHUV wird momentan eine prospektive randomisierte Studie zur Überprüfung dieser Hypothese durchgeführt.

C) Verordnung der inhalativen Antibiotikagabe

Die Verordnung der Antibiotikainhalation hat sich bei Mukoviszidosepatienten zu einer gängigen Therapie entwickelt. Diese Verabreichungsart ist vor einigen Jahren in den intensivmedizinischen Bereichen eingeführt worden, um so in der Lunge sehr hohe Antibiotikakonzentrationen zu erreichen und gleichzeitig die Nebenwirkungen zu reduzieren [11]. Hauptrisiken dieser Methode sind das Auftreten einer bronchialen Hyperreaktivität, die mögliche Kontamination der Lösungen durch nosokomiale Bakterien sowie ein Verstopfen der Filter des Respirators durch die aerosolierten Wirkstoffe. Die Art und Weise der Aerolisierung und die Kompatibilität von Apparatur und Beatmungsgerät sind hierbei überaus wichtig. Nach einer Verstopfung des Expirationszweigs des Beatmungsgeräts wurden schwere Komplikationen bis hin zum Herzstillstand berichtet [12], was die Erarbeitung detaillierter Leitlinien erforderlich machte.

Die meisten Antibiotika können aerolisiert werden. Die Studien beziehen sich in spezieller Weise auf sogenannte «Reserve-Antibiotika» (z.B. Colistin) zur Bekämpfung multiresistenter gramnegativer Bakterien

Tabelle 1: Neue Strategien in der Behandlung komplexer Infektionen im SMIA des CHUV.

Strategien	Beschreibung	Literatur
Optimierung des Einsatzes existierender Antibiotika	Verlängerte Infusion von β -Lactamen und Glykopeptiden	[6, 7]
	Inhalation – vernebelte Antibiotika bei Infektionen der Atemwege	[11–13, 19]
	Systematische Anpassung der Dosierung entsprechend der in Echtzeit gemessenen Serumkonzentrationen	[20]
	Systematische Deeskalation der Antibiotikatherapie (Reevaluierung nach 48 Stunden, Eingrenzung des Spektrums, vorzeitiger Abbruch, wenn keine offensichtliche Infektion, Dauer basierend auf der kombinierten Entwicklung von Klinik und Biomarkern [Procalcitonin])	Ausführliche Besprechung in einer früheren Ausgabe des Schweizerischen Medizin-Forums [21]
Immuntherapie	Monoklonale Antikörper, gerichtet gegen die Oberflächendeterminanten pathogener Bakterien (z.B. Anti-LPS-Antikörper, Anti-Adhäsine etc.)	[14, 16]
Phagentherapie	Einsatz bakterieller Viren zur Eradikation dieser Mikroorganismen	[22]

(*Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* multiresistent). Eine Pariser randomisierte monozentrische Phase-II-Studie verglich bei 46 Patienten mit beatmungsassoziiierter Pneumonie (Ventilator-associated pneumonia, VAP) durch *P. aeruginosa* (sensitiv oder intermediäre Resistenz) die Verabreichung mittels Aerosol mit der intravenösen Verabreichung von Ceftazidim/Amikacin [12]. Die beiden Verabreichungswege erwiesen sich als gleichwertig. Bei Patienten mit VAP durch resistente *P. aeruginosa* oder *A. baumannii* erwies sich die Verordnung von Colistin mittels Aerosol gegenüber der Verordnung einer gerichteten intravenösen Antibiotikatherapie als nicht unterlegen [13]. Diese beiden wegweisenden Veröffentlichungen ebneten den Weg für eine breitere Verordnung von Antibiotika als Aerosol zur Behandlung von VAP, die durch multiresistente Keime verursacht wurden.

Diese immer häufiger auftretende Situation hat uns dazu veranlasst, diese Verabreichungsart im SMIA bei Tracheobronchitiden bei immungeschwächten oder tracheotomierten Patienten einzusetzen oder um nosokomiale Pneumonien ab der zweiten Episode zu behandeln, sofern diese auf schwer zu therapierende Mikroorganismen zurückzuführen sind.

Immuntherapie

Vor Entdeckung der Antibiotika wurde die Serumtherapie zur Behandlung von Infektionen in grossem Umfang angewandt: Bereits Ende des 19. Jahrhunderts kamen Antiseren zum Schutz gegen bakterielle und virale Erkrankungen und sogar bestimmte Toxine zum Einsatz [14]. Die Einführung der Sulfonamide in den 1930er Jahren, gefolgt vom Penicillin in den 1940er Jahren ist für den Rückgang der Serumtherapie verantwortlich. Durch die Entwicklung

neuer Herstellungstechniken (monoklonale Antikörper) ist es nunmehr möglich, hochspezifische Antikörper einzusetzen, um vorab identifizierte Krankheitserreger anzugreifen. Nach ersten Anfängen gegen Ende der 1990er Jahre wurden in jüngster Zeit mehrere klinische Tests bei Sepsispatienten durchgeführt. Vorteile der Serumtherapie sind ihre ausgesprochene Spezifität und die pleiotrope Wirkung; Nachteile sind der ausschliesslich intravenöse Verabreichungsweg, die hohen Kosten sowie die Erfordernis einer vorherigen genauen mikrobiologischen Dokumentation [14].

Wir hatten kürzlich Gelegenheit, in einem klinischen Panobacumab-Phase-II-Protokoll ein gegen das LPS O-Polysaccharid von *P. aeruginosa* Serotyp O11 gerichtetes humanes monoklonales IgM/ κ zu testen, um nosokomiale Pneumonien in Ergänzung zur Antibiotikatherapie zu behandeln. Die Patienten erhielten drei Dosen Panobacumab. Das Medikament wurde gut vertragen und zeigte keine Immunogenität, und nach den drei Dosen wurden monoklonale Antikörper bis zu 30 Tagen in den Atemwegen der Patienten nachgewiesen [15]. Verglichen mit den Patienten, die drei Dosen Panobacumab erhalten hatten, zeigten diejenigen ohne Panobacumab eine langsamere klinische Auflösung der Infektion (100 gegenüber 66% bei T30) [16] (Abb. 3). Diese ermutigenden Ergebnisse rechtfertigen die Fortsetzung der klinischen Evaluierung weiterer monoklonaler Antikörper, die beispielsweise gegen *S. aureus* und gegen *P. aeruginosa* gerichtet sind (europäische multizentrische Studien laufen).

Phagentherapie

Die Phagentherapie besteht in der Anwendung von Viren zur Behandlung bakterieller Infektionen. Diese bakterienspezifischen Viren, die (Bakterio-)Phagen,

wurden zwischen 1915 und 1917 von Twort und d'Hérelle entdeckt. D'Hérelle setzte als Erster Phagen zur Behandlung von an Ruhr erkrankten Kindern ein. Sein Experiment schuf in einem Zeitalter, in dem keine Antibiotika existierten, die Voraussetzungen für einen breiteren Einsatz von Phagen zur Behandlung häufiger bakterieller Infektionen [17].

Die Wirkmechanismen von Phagen unterscheiden sich von denen der Antibiotika. Im Unterschied zu Letzteren sind Phagen äusserst spezifisch und infizieren nur einen bestimmten Stamm einer Bakterienart. Somit sind sie auf ein äusserst enges Spektrum beschränkt; dieses Problem kann aber durch die Verabreichung von Mischungen aus mehreren Phagenarten umgangen werden. Im Gegensatz zu Antibiotika ist bei Phagen bisher keinerlei unerwünschte Wirkung beschrieben worden. Das Aufkommen des Penicillins in der westlichen Welt, dessen einfache Anwendung und das äusserst breite Wirkspektrum, das zudem eine empirische Therapie ohne vorherige mikrobiologische Identifizierung ermöglicht, haben die Phagentherapie in Vergessenheit geraten lassen. Demgegenüber wurde sie in den Ländern der früheren Sowjetunion oder in Polen aus historischen Gründen schon immer aktiv eingesetzt. Im Kontext der Antibiotikaresistenzen, die zum grossen Teil aus dem exzessiven Einsatz antimikrobieller Substanzen resultieren, erscheint die Phagentherapie als eine überzeugende Alternative. Dennoch reicht die Menge der wissenschaftlichen Erkenntnisse aus den Ländern Osteuropas für eine Validierung im Okzident nicht aus, denn die verfügbaren Studien entsprechen nicht den Kriterien der evidenzbasierten Medizin.

Vor diesem Hintergrund nehmen wir an *Phagoburn* teil, der ersten grossen, von der Europäischen Union innerhalb des 7. Rahmenprogramms für Forschung und Entwicklung finanzierten multizentrischen klinischen Phase-I/II-Studie, koordiniert vom *Service de Santé des Armées Françaises* (Sanitätsdienst der französischen Streitkräfte). Diese erste klinische Prüfung bewertet die Verträglichkeit und Wirksamkeit der Phagentherapie in der Behandlung infizierter Brandwunden nach Infektion mit *Escherichia coli* und *P. aeruginosa*. Die Phagen werden topisch direkt auf die infizierte Wunde appliziert. Wir hoffen, dass diese Studie einem breiteren Einsatz der Phagentherapie Vorschub leistet, um den Regelungsrahmen zu

errichten, der für die Weiterentwicklung dieser vielversprechenden Alternative notwendig ist.

Weitere Strategien in der Entwicklung

Die Wirksamkeit von Antibiotika hängt von deren Fähigkeit ab, ihr Ziel zu erreichen. Antiinfektiöse Wirkstoffe müssen in den meisten Fällen mehrere relativ undurchlässige Membranen passieren, und dies entweder über Diffusion oder aktiven Transport. Verschiedene Strategien werden eingehend geprüft, um dieses Transportproblem zu überwinden. Die Kopplung der Antibiotika an Siderophore ermöglicht die Nutzung des Systems des Eisentransports, um das Antibiotikum an seinen Wirkungsort zu befördern. Dieses Konzept des Trojanischen Pferdes soll den Vorteil haben, die intrinsische Resistenz von Keimen wie *P. aeruginosa* zu überwinden und die Wirksamkeit bereits vorhandener Arzneistoffe wieder herzustellen [18].

Schlussfolgerung

Im Kampf gegen das Auftauchen multiresistenter Stämme als Ursache komplexer Infektionen, die eine Bedrohung für den medizinischen Fortschritt darstellen und in erster Linie Intensivpatienten betreffen, ist ein multimodaler Ansatz notwendig; verschiedene Strategien existieren bereits. Neben der noch experimentellen Anwendung der Phagentherapie oder monoklonaler, gegen Krankheitserreger gerichteter Antikörper ist es möglich, umgehend Einfluss auf die Antibiotikaverordnung zu nehmen, um die Nutzung bereits vorhandener Wirkstoffe zu optimieren. Hierbei sind die verlängerte Infusion von β -Lactamen, der systematische Einsatz der Medikamentenspiegelbestimmung sowie die Verordnung der Antibiotikainhalation unabdingbare Alternativen zur Behandlung komplexer Infektionen. Die intensivmedizinischen Abteilungen sind zu einer treibenden Kraft der klinischen Forschung zur Therapie dieser Infektionen geworden.

Finanzierung / Interessenkonflikte

YAQ wurde unterstützt durch Mittel der Europäischen Kommission (FP7-Phagoburn), durch SystemsX (MicroscapesX), durch die CRUS (Swisstransmed – Plattform B5), den SNF (#CRAGP3-151512 und #I273Z0-152319) und die Loterie Romande.

Literatur

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch.

Korrespondenz:
Dr Yok-Ai Que, Privat-Docent
et Maître d'enseignement
et de Recherche
Médecin adjoint, BH 08-624
CH-1011 Lausanne
[yok-ai.que\[at\]chuv.ch](mailto:yok-ai.que[at]chuv.ch)

Neue Therapiestrategien gegen antibiotikaresistente Bakterienstämme

Die Behandlung komplexer Infektionen in der Intensivmedizin

Nouvelles stratégies dans la prise en charge:

Infections complexes en médecine intensive

Literatur / Référence

1. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. JAMA. 2009;302(21):2323-9.
2. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. N Engl J Med. 2013;369(9):840-51.
3. Que YA, Delodder F, Guessous I, Graf R, Bain M, Calandra T, et al. Pancreatic stone protein as an early biomarker predicting mortality in a prospective cohort of patients with sepsis requiring ICU management. Crit Care. 2012;16(4):R114.
4. Boucher HW, Talbot GH, Benjamin DK, Jr., Bradley J, Guidos RJ, Jones RN, et al. 10 x '20 Progress--development of new drugs active against gram-negative bacilli: an update from the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2013;56(12):1685-94.
5. Spellberg B, Bartlett JG, Gilbert DN. The future of antibiotics and resistance. N Engl J Med. 2013;368(4):299-302.

6. Drusano GL, Lodise TP. Saving lives with optimal antimicrobial chemotherapy. *Clin Infect Dis.* 2013;56(2):245-7.
7. Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med.* 2009;37(3):840-51; quiz 59.
8. Chant C, Leung A, Friedrich JO. Optimal dosing of antibiotics in critically ill patients by using continuous/extended infusions: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2013;17(6):R279.
9. Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, Webb SA, Bellomo R, Gomersall C, et al. Continuous infusion of beta-lactam antibiotics in severe sepsis: a multicenter double-blind, randomized controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2013;56(2):236-44.
10. Udy AA, Roberts JA, Boots RJ, Paterson DL, Lipman J. Augmented renal clearance: implications for antibacterial dosing in the critically ill. *Clin Pharmacokinet.* 2010;49(1):1-16.
11. Clavel M. Indications des aérosols d'antibiotiques chez les patients sous ventilation mécanique. *Réanimation.* 2014;23:271-7.
12. Lu Q, Yang J, Liu Z, Gutierrez C, Aymard G, Rouby JJ, et al. Nebulized ceftazidime and amikacin in ventilator-associated pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(1):106-15.

13. Lu Q, Luo R, Bodin L, Yang J, Zahr N, Aubry A, et al. Efficacy of high-dose nebulized colistin in ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Anesthesiology*. 2012;117(6):1335-47.
14. Casadevall A, Dadachova E, Pirofski LA. Passive antibody therapy for infectious diseases. *Nat Rev Microbiol*. 2004;2(9):695-703.
15. Lu Q, Rouby JJ, Laterre PF, Eggimann P, Dugard A, Giamarellos-Bourboulis EJ, et al. Pharmacokinetics and safety of panobacumab: specific adjunctive immunotherapy in critical patients with nosocomial *Pseudomonas aeruginosa* O11 pneumonia. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(5):1110-6.
16. Que YA, Lazar H, Wolff M, Francois B, Laterre PF, Mercier E, et al. Assessment of panobacumab as adjunctive immunotherapy for the treatment of nosocomial *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014.
17. Dublanchet A, Fruciano E. A short history of phage therapy. *Medecine et maladies infectieuses*. 2008;38(8):415-20.
18. Mislin GL, Schalk IJ. Siderophore-dependent iron uptake systems as gates for antibiotic Trojan horse strategies against *Pseudomonas aeruginosa*. *Metallomics: integrated biometal science*. 2014;6(3):408-20.

19. Rouby JJ, Bouhemad B, Monsel A, Brisson H, Arbelot C, Lu Q, et al. Aerosolized antibiotics for ventilator-associated pneumonia: lessons from experimental studies. *Anesthesiology*. 2012;117(6):1364-80.
20. McKenzie C. Antibiotic dosing in critical illness. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66 Suppl 2:ii25-31.
21. Schuetz P, Haubitz S, Albrich W, Müller B. Moins, c'est souvent mieux: une antibiothérapie sur mesure grâce au dosage de la procalcitonine. *Forum Med Suisse*. 2012;12(46):887-92.
22. Knoll BM, Mylonakis E. Antibacterial bioagents based on principles of bacteriophage biology: an overview. *Clin Infect Dis*. 2014;58(4):528-34.